

ReA

REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

Il 2009: un anno importante e impegnativo per la farmacovigilanza

Ho assunto l'incarico di dirigente dell'Ufficio di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco nel luglio scorso, sostituendo il dottor Mauro Venegoni, che lo aveva gestito per quattro anni.

Le responsabilità per la farmacovigilanza italiana sono andate nel corso degli anni aumentando, basti pensare che uno dei vaccini contro il virus dell'influenza pandemica, il Focetria®, ha come paese *rapporteur* proprio l'Italia. Questo comporta una grande responsabilità nei confronti degli altri paesi dell'Unione Europea nel monitorare le reazioni avverse a vaccino e nel saper cogliere precocemente qualsiasi segnale di allarme che emerga dai dati di farmacovigilanza. In questa attività è fondamentale la collaborazione con tutti gli operatori sanitari, che hanno risposto con grande sensibilità: l'Italia ha infatti un buon tasso di segnalazione per il vaccino pandemico, allineato con i migliori paesi dell'Unione Europea.

Questo spirito di collaborazione è d'altra parte riscontrabile anche nella segnalazione delle reazioni avverse a tutti gli altri farmaci: alla fine dell'anno in corso le segnalazioni si attesteranno intorno alle 14.000, il 20% in più di quelle giunte nello scorso anno, raggiungendo in tal modo un tasso di segnalazione all'incirca di 250 per milione di abitanti, non lontano dalle faticose 300 segnalazioni per milione di abitanti considerate il *gold standard* dall'Organizzazione mondiale della sanità.

La collaborazione con i Centri regionali è continuata con un loro maggiore coinvolgimento nelle attività di farmacovigilanza: oltre alla attività di validazione delle schede e di valutazione del nesso di causalità, all'analisi periodica dei segnali, i Centri sono infatti ora coinvolti nella valutazione rapida degli eventuali segnali relativi al vaccino pandemico, in supporto all'Ufficio di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Il miglioramento del tasso di segnalazione e della qualità delle segnalazioni permette di avere un quadro più completo del profilo di sicurezza dei farmaci, che è utile non soltanto ai pazienti italiani, ma a tutti i cittadini europei. Per questo la collaborazione con tutti gli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri e non solo) è fondamentale per l'ulteriore sviluppo della farmacovigilanza italiana.

Fernanda Ferrazin

dirigente Ufficio di farmacovigilanza
AIFA

SEGNALAZIONI IN CRESCITA IN ITALIA

IN PRIMO PIANO

Registri e Rete nazionale di farmacovigilanza

L'AIFA ha istituito il Registro unificato dei farmaci sottoposti a monitoraggio con lo scopo di verificarne l'uso appropriato, raccogliere dati utili a integrare quanto emerso nel corso delle sperimentazioni cliniche e sensibilizzare i medici alla segnalazione di sospette reazioni avverse. Un registro è una lista di pazienti con una stessa caratteristica, che può essere una patologia oppure, come nel nostro caso, una specifica esposizione. I registri d'esposizione ai farmaci riportano le popolazioni esposte ai farmaci d'interesse (per esempio pazienti esposti a farmaci biologici) per verificare se un dato farmaco possa avere un impatto particolare su questo gruppo di pazienti. Possono essere preziosi quando si esamina la sicurezza di un farmaco, perché i pazienti possono essere seguiti nel tempo per raccogliere informazioni sulle reazioni avverse attraverso specifici questionari. In ogni caso la compilazione dei questionari non esime mai l'operatore sanitario dal consegnare la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa al responsabile di farmacovigilanza della struttura d'appartenenza affinché questi possa provvedere al suo inserimento nella Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF). Qualora ciò non avvenga (e in molti casi ciò è stato riscontrato), non solo l'operatore sanitario incorre in una violazione della normativa vigente, ma si determina una discrepanza tra le segnalazioni di reazioni avverse presenti nei registri AIFA e quelle presenti nella Rete che può portare a gravi errori nella valutazione del profilo di sicurezza del medicinale. Le segnalazioni non inserite nella Rete non migrano alla banca dati europea Eudravigilance, non possono essere utilizzate dalla azienda titolare del farmaco per redigere i rapporti periodici di sicurezza e, in conclusione, non possono essere analizzate da coloro che per legge devono esserne informati. Solo attraverso il loro inserimento nella RNF le segnalazioni di sospetta reazione avversa possono essere esaminate in maniera cumulativa e contribuire a generare eventuali segnali d'allarme o a confermare il rapporto beneficio/rischio del prodotto.

Nunzio Guido Mangano
AIFA

SALUTO

CON QUESTO NUMERO CESSA LA MIA DIREZIONE DI /REAZIONI/. SONO MOLTO CONTENTO DEL LAVORO DI QUESTI TRE ANNI, GRAZIE AL CONTRIBUTO DELLA REDAZIONE E DI TANTI COLLEGHI CHE HANNO COLLABORATO CON IL BOLLETTINO.

UN GRANDE RINGRAZIAMENTO A LORO E A TUTTI I FEDELI LETTORI CHE CI HANNO SEGUITO IN QUESTI ANNI.

MAURO VENEGONI

- 2 Darbepoetina tra rischi e benefici
- 4 Una dispnea da sforzo non spiegata
- 6 Disturbi della visione da metoclopramide
- 8 Le reazioni da vaccino pandemico

Lesioni cutanee da eparina

OBIETTIVI Poco si sa dell'incidenza e delle cause delle lesioni cutanee da eparina somministrata per via sottocutanea. Al fine di chiarire quanto frequente sia questo effetto avverso e quale sia il meccanismo patogenetico sottostante, un gruppo di dermatologi tedeschi ha disegnato uno studio prospettico.

METODI I ricercatori hanno seguito nel tempo 320 pazienti in trattamento con eparina per via sottocutanea (più spesso enoxaparina o nadroparina) alla ricerca di lesioni cutanee associabili alla somministrazione del farmaco. In caso di comparsa la lesione veniva sottoposta a biopsia.

RISULTATI Il 7,5% dei pazienti (24 in tutto) ha sviluppato lesioni cutanee da eparina, rappresentate per lo più da piccole placche eczematose in sede di iniezione, ma in alcuni casi generalizzate con placche eritematose e pruriginose sul corpo. L'analisi istologica della lesione in tutti i casi ha svelato un meccanismo di ipersensibilità ritardata. I fattori di rischio più rilevanti per questo tipo di effetto avverso erano l'indice di massa corporea superiore a 25 kg/m² (odds ratio 4,6, limiti di confidenza al 95% da 1,7 a 15,3), la durata della terapia superiore a 9 giorni (odds ratio 5,9, limiti di confidenza al 95% da 1,9 a 26,3) e il sesso femminile (odds ratio 3,0, limiti di confidenza al 95% da 1,1 a 8,8).

COMMENTO La frequenza di reazioni cutanee da eparina è molto più alta di quanto pensato finora. Importante in caso di lesione cutanea è capire se la lesione è secondaria a una trombocitopenia (e quindi è un segnale di una situazione grave) o se invece è dovuta a un'ipersensibilità.

 Schindewolf M, Schwaner S, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ* 2009;181:477-80.

Darbepoetina sulla bilancia rischi/benefici

OBIETTIVI L'anemia che si associa all'insufficienza renale cronica nei soggetti con diabete di tipo 2 aumenta il rischio di eventi cardiovascolari e renali. Per ovviare a questa condizione si può usare l'eritropoietina per riportare l'emoglobina a livelli normali. Tale intervento è però molto discusso. L'obiettivo di questo studio controllato e randomizzato era di valutare la sicurezza d'uso di darbepoetina in questi pazienti.

METODI Sono stati arruolati 4.038 pazienti con diabete, insufficienza renale cronica (non in dialisi) e anemia. I soggetti venivano assegnati in maniera randomizzata a un trattamento con darbepoetina con l'obiettivo di raggiungere i 13 g/dl di emoglobina oppure con un placebo e il ricorso al farmaco solo in caso di livelli di emoglobina sotto i 9 g/dl. Gli esiti valutati a distanza erano la mortalità e gli eventi cardiovascolari.

RISULTATI In 632 pazienti del gruppo trattato si è avuto il decesso o la comparsa di un evento cardiovascolare rispetto a 602 nel gruppo placebo (hazard ratio 1,05, limiti di confidenza al 95% da 0,94 a 1,17, p=0,41). Risultati sovrapponibili si avevano se come esito insieme alla mortalità si valutava la frequenza di malattia renale in fase terminale (hazard ratio 1,06, limiti di confidenza al 95% da 0,95 a 1,19, p=0,29). Diversa era invece l'incidenza di ictus fatale o non fatale: 101 casi fra i trattati e 53 tra i soggetti del gruppo placebo (hazard ratio 1,38, limiti di confidenza al 95% da 1,38 a 2,68, p<0,001). Per quanto riguarda il ricorso a emotrasfusioni queste erano più frequenti nel gruppo placebo (p<0,001).

COMMENTO L'uso di darbepoetina in questi soggetti non offre vantaggi in termini di riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari, a fronte di un rischio aumentato di ictus. Tra l'altro se è vero che nei soggetti trattati sono state usate meno emotrasfusioni è altrettanto vero che dal punto di vista soggettivo la terapia con darbepoetina si associava solo a un modesto miglioramento dell'astenia.

Nei pazienti diabetici in insufficienza renale con anemia la bilancia rischi/benefici rispetto all'uso della darbepoetina sembra quindi non consigliare l'uso del farmaco.

 Pfeiffer M, Burdmann E, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:DOI10.1056/NEJMoa0907845.

LIPOATROFIA PER INIEZIONI D'INSULINA

Dalle pagine del *New England Journal of Medicine*, attraverso la presentazione di un caso clinico, viene riportata l'attenzione sulla lipoatrofia in sede di iniezione di insulina.

Si tratta di una ragazza di 13 anni con una storia da una ventina di mesi di diabete di tipo 1 che è andata dal medico per la comparsa di un'area depressa della cute della coscia destra in sede di iniezioni ripetute di insulina lispro bifasica.

Per confermare la diagnosi di lipoatrofia, il diabetologo britannico che l'aveva in cura ha richiesto una risonanza magnetica che mostrava una perdita del tessuto adiposo in sede di iniezione di insulina.

La prevalenza della lipoatrofia da iniezione d'insulina è stimata attorno

Gli effetti cardiometabolici degli antipsicotici di seconda generazione

OBIETTIVI E' noto che gli antipsicotici di seconda generazione nell'adulto si accompagnano a effetti cardiometabolici rilevanti. Mancano invece dati sull'uso di questi farmaci nei bambini e negli adolescenti rispetto all'aumento di peso e al profilo lipidico. Obiettivo di uno studio osservazionale di coorte condotto negli Stati Uniti era per l'appunto raccogliere dati sull'influenza di questi farmaci riguardo alla composizione corporea e ai parametri metabolici dei giovani.

METODI Sono stati seguiti nel tempo (lo studio è iniziato nel 2001 ed è terminato nel 2007) 338 giovani tra i 4 e i 19 anni d'età che avevano disturbi dell'umore (47,8%), disturbi schizofrenici (30,1%) o comportamenti asociali e distruttivi (22,1%), trattati con uno tra aripiprazolo, olanzapina, quetiapina e risperidone. Gli esiti valutati a distanza di poco più di due mesi di terapia erano il peso corporeo e i cambiamenti nei parametri lipidici e metabolici.

RISULTATI L'uso di tutti e quattro i farmaci si associava a un aumento di peso più o meno marcato e comunque significativo (8,5 kg in media nei soggetti trattati con olanzapina, 6,1 kg in quelli trattati con quetiapina, 5,3 kg in quelli trattati con risperidone e 4,4 kg in quelli trattati con aripiprazolo rispetto a 0,2 kg nei soggetti del gruppo di controllo costituito da pazienti in condizioni analoghe ma non trattati con antipsicotici di seconda generazione).

Per quanto riguarda il profilo lipidico i farmaci si comportavano in maniera diversa ma a parte l'aripiprazolo, che non sembrava influenzare i parametri metabolici, gli altri tre antipsicotici avevano tutti effetti negativi al riguardo: l'olanzapina aumentava i livelli di colesterolo totale (in media di 15,6 mg/dl, $p < 0,001$) e dei trigliceridi (in media di 24,3 mg/dl, $p = 0,002$); la quetiapina pure aumentava i livelli di colesterolo totale (in media di 9,1 mg/dl, $p < 0,46$) e dei trigliceridi (in media di 37,0 mg/dl, $p = 0,01$), mentre il risperidone aumentava solo i trigliceridi (in media di 9,7 mg/dl, $p = 0,04$).

COMMENTO I farmaci antipsicotici vanno prescritti con molta cautela nei bambini e negli adolescenti per vari motivi, tra questi si aggiunge il rischio cardiometabolico. Oltre quindi a sottolineare l'importanza di iniziare la terapia solo in caso di reale necessità e secondo le indicazioni stabilite, nel caso di trattamento occorre controllare con maggior frequenza i parametri metabolici, affrontando anche il problema dell'aumento di peso che può avere conseguenze negative in un quadro psicologico già complesso.

 Correll C, Manu P, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.

al 3,6% degli utilizzatori. La condizione ha una qualche rilevanza clinica perché potrebbe comportare un assorbimento irregolare dell'insulina iniettata. Oscuro è ancora il meccanismo patogenetico alla base della comparsa della lipoatrofia: si ipotizza o un meccanismo su base immune verso l'insulina o una lesione legata alla temperatura a cui viene iniettato il farmaco o semplicemente il politraumatismo dell'iniezione nella medesima sede. Nel caso riportato è stato consigliato alla ragazza di non iniettare più insulina nella coscia destra e l'area di depressione si è gradualmente ridotta in un periodo di dieci mesi.

 Sackey A. Injection-site lipoatrophy. *N Engl J Med* 2009;361:e41.

Linfomi non-Hodgkin associati alle tiopurine

OBIETTIVI Secondo alcuni dati di letteratura l'uso di tiopurine (azatioprina e 6-mercaptopurina) potrebbe associarsi a un aumentato rischio di malattie linfoproliferative e in particolare di linfomi. L'obiettivo di una ricerca condotta da gastroenterologi francesi era verificare questa ipotesi, se possibile quantificandola.

METODI Per un tempo mediano di 35 mesi sono stati seguiti 19.846 pazienti con una malattia infiammatoria cronica intestinale, registrando l'eventuale uso di tiopurine durante il periodo di osservazione, i casi di morte e di tumore. Alla partenza il 30% dei pazienti era in trattamento con questi farmaci, il 14,4% li aveva interrotti e il 55,5% non li aveva mai ricevuti.

RISULTATI Sono stati osservati in tutto 23 nuovi casi di malattie linfoproliferative: 22 casi di linfoma non-Hodgkin e un caso di linfoma di Hodgkin. Il tasso di incidenza era di 0,90/1.000 anni paziente nei trattati rispetto a 0,20/1.000 anni paziente in coloro che avevano interrotto il trattamento e a 0,26/1.000 anni paziente in chi non aveva mai fatto uso di tiopurine ($p = 0,0054$). All'analisi multivariata l'hazard ratio per chi era in trattamento con il farmaco era di 5,28 (limiti di confidenza al 95% da 2,01 a 13,90, $p = 0,0007$).

COMMENTO L'attività immunosoppressiva delle tiopurine aumenta il rischio di malattie linfoproliferative nei soggetti con una malattia infiammatoria cronica intestinale. Secondo gli autori l'uso anche prolungato nei pazienti giovani si associa a un rischio basso di malattia linfoproliferativa (<1%), mentre negli anziani la questione merita ulteriori studi di conferma.

 Beaugerie L, Brousse N, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 10.1016/S0140-6736(09)61302-7

Vengono presentati in questa rubrica casi clinici derivati dall'esperienza sul campo di colleghi. Per ragioni di *privacy* i casi vengono in parte modificati, per rendere non identificabile il paziente.

Si invitano i lettori a inviare in redazione nuovi casi per la pubblicazione, in modo che l'esperienza del singolo sia condivisibile da tutti, e a commentare i casi già pubblicati.

di Stefania Scotto

Centro di farmacovigilanza, Regione Lombardia

Una strana

La storia

Angela è un'insegnante in pensione di 60 anni, che ha sempre goduto di buona salute a parte un ipotiroidismo di origine autoimmune, per il quale assume da anni levotiroxina, e una ipertensione arteriosa essenziale controllata da una terapia con nifedipina, enalapril e idroclorotiazide. A scopo preventivo il suo medico di medicina generale, tenendo conto della sua familiarità positiva per cardiopatia ischemica (il padre era morto a 50 anni per un arresto cardiaco indotto da un esteso infarto miocardico) ha aggiunto in terapia anche 100 mg di acido acetilsalicilico.

Nonostante uno stile di vita sano con una alimentazione controllata e regolare attività fisica, Angela cinque mesi fa ha avuto un infarto del miocardio acuto che si è risolto con qualche giorno di ricovero presso il Reparto di cardiologia dell'ospedale locale. Alla dimissione è stata confermata la terapia in atto con l'aggiunta di atorvastatina 40 mg in seguito al riscontro di valori elevati di colesterolo (300 mg/dl).

La terapia con atorvastatina viene seguita da Angela scrupolosamente; la donna si sottopone anche a controlli periodici degli esami di laboratorio, che si mantengono sempre nei valori di norma.

Una mattina, però, mentre sta facendo la sua consueta corsa nel parco, Angela avverte un'insolita difficoltà respiratoria, che la costringe a interrompere l'attività fisica e a tornare a casa. Nei giorni successivi la dispnea si ripresenta sotto sforzo e spesso associata a una tosse secca e stizzosa. Visto il persistere della sintomatologia, Angela si reca dal proprio medico di famiglia che, dopo averle ascoltato il torace e aver riscontrato la presenza di crepitii secchi bibasilarli, invia la donna in Pronto soccorso. Qui vengono effettuati una serie di esami che mostrano una velocità di eritrosedimentazione aumentata (71 mm/h), una formula leucocitaria con neutrofilia marcata (73%), un'ipossiemia con normocapnia all'emogasanalisi,

UNA TC DEL TORACE MOSTRAVA AREE A VETRO SMERIGLIATO

mentre la radiografia del torace indica un aspetto reticolare suggestivo di un ispessimento diffuso dell'interstizio polmonare. Angela viene quindi sottoposta a una TC del torace che mostra aree tipiche a vetro smerigliato (*ground-glass*) con piccole bronchiectasie. L'analisi citologica eseguita sul liquido di un lavaggio broncoalveolare per approfondire le indagini rivela un incremento dei neutrofili (24%). Sulla base di questi dati viene posta la diagnosi di pneumopatia interstiziale e in assenza di cause di tipo infettivo o autoimmune viene sospettato il ruolo eziologico dell'ultimo farmaco inserito in terapia, l'atorvastatina. Viene quindi sospesa la terapia ipolipemizzante e somministrata una terapia cortisonica, con risoluzione clinica e radiologica del quadro nell'arco di due settimane.

Che cosa dice la letteratura

La pneumopatia interstiziale dovuta all'utilizzo di statine è stata descritta per la prima volta nel 1995¹ e successivamente sono stati riportati altri 13 casi di patologie polmonari associate alla terapia con le statine.

Una recente revisione sistematica² esamina la relazione tra farmaco e reazione alla luce dei dati emersi dalla letteratura e dalle segnalazioni raccolte nel database delle reazioni avverse dell'FDA. I casi presi in considerazione sono tratti da otto articoli, che descrivono in totale 14 casi di pneumopatia interstiziale associata all'uso di statine. I 14 casi riguardavano entrambi i sessi (sette maschi e sette femmine) con un picco di incidenza nella sesta-settima decade di età. La relazione temporale tra l'assunzione del farmaco e la comparsa dei sintomi respiratori, prevalentemente tosse e dispnea, variava da una settimana a dieci anni. Nella maggior parte dei casi vi era una storia di abitudine al fumo di sigaretta o di broncopneumopatia cronica ostruttiva, ma in tre casi non vi era alcuna concausa. In sette casi alla TC del polmone vi era evidenza di un aspetto a vetro smerigliato mentre nei re-

LE CAUSE DI PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE

- Asbesto
- Farmaci (in particolare antibiotici, amiodarone, sali d'oro, chemioterapici, statine)
- Radiazioni
- Polmonite da aspirazione
- Esiti di una sindrome da distress respiratorio nell'adulto
- Forme idiopatiche

dispnea da sforzo

stanti sette il quadro era più sfumato ma comunque riconducibile a una alveolite e/o fibrosi polmonare bilaterale. A tutti i pazienti è stata sospesa la terapia con ipolipemizzanti e iniziato un trattamento con corticosteroidi. In sette casi si è avuta la completa remissione del quadro, in tre la funzione polmonare ha continuato a peggiorare nonostante la terapia posta in atto e in quattro si è avuto il decesso del paziente per insufficienza respiratoria. Questo suggerisce che il danno polmonare indotto dalle statine in alcuni casi, non identificabili a priori, può essere irreversibile.

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza italiana sono inseriti tre casi di malattia polmonare interstiziale, uno dei quali comparso in seguito all'assunzione di rosuvastatina e due in seguito all'assunzione di atorvastatina, in un caso associata ad amiodarone. A tutti i pazienti è stata sospesa la terapia in atto e somministrato un trattamento con corticosteroidi con miglioramento del quadro respiratorio.

Il commento

Le pneumopatie interstiziali rappresentano un ampio spettro di malattie che riguardano sia il parenchima polmonare, gli alveoli, l'epitelio alveolare, l'endotelio capillare e gli spazi compresi fra queste strutture, sia i tessuti perivascolari e linfatici.³

Molte classi di farmaci sono potenzialmente in grado di indurre una pneumopatia interstiziale. C'è sempre una correlazione temporale tra l'assunzione del farmaco e l'insorgenza dei sintomi, anche se questi a volte possono comparire dopo molto tempo che il farmaco è stato sospeso, rendendo così difficile il riconoscimento dell'eziologia iatrogena. Il meccanismo con cui i farmaci, e in particolare le statine, possono indurre una pneumopatia interstiziale non è ancora chiaro. Alcuni autori hanno suggerito che il potenziale effetto tossico polmonare degli inibitori del-

l'HMG-CoA riduttasi sia dovuto alla inibizione della fosfolipasi. Questo porterebbe a un accumulo di fosfolipidi nei pneumociti di tipo II, negli istiociti e nelle cellule endoteliali, causando una tossicità polmonare tipica dei farmaci antifilici,⁴ come l'amiodarone, che è infatti il farmaco clas-

sicamente correlato a questo tipo di reazione avversa.

Il fatto che il danno polmonare insorga solo in un numero limitato di pazienti a fronte dei milioni di dislipidici che assumono statine

può far supporre che vi siano fattori genetici o comunque predisponenti che inducono la comparsa di questa particolare reazione avversa.

Le pneumopatie interstiziali da farmaci sono quadri patologici non rari e in alcuni casi possono avere evoluzioni di estrema gravità, come la fibrosi polmonare. La diagnosi è difficile e spesso ritardata a causa di segni e sintomi non specifici. È importante quindi che il medico consideri nel processo di diagnosi differenziale una possibile eziologia iatrogena, dal momento che la sospensione immediata del trattamento sospetto da sola può comportare un miglioramento del quadro clinico. In letteratura e nei dati di farmacovigilanza è stata riportata pneumopatia interstiziale con l'utilizzo di diverse statine, segno che probabilmente si tratta di un effetto di classe.² Per questo motivo il foglio illustrativo e il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutte le statine verranno aggiornati riportando tra le possibili reazioni avverse anche le pneumopatie interstiziali, soprattutto correlate a una terapia a lungo termine.

NEL CASO DI PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE SOSPETTARE ANCHE DELLE STATINE

BIBLIOGRAFIA

1. Hill C, Zeitz C, et al. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust N Z J Med* 1995;25:745-6.
2. Fernandez A, Karas R, et al. Statins and interstitial lung disease. *Chest* 2008;134:824-30.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, XVI edizione, Mc Graw Hill.
4. Lantuejoul S, Brambilla E, et al. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:577-80.

Metoclopramide e reazioni extrapiramidali: disturbi della visione

COME SI È SCOPERTO

La metoclopramide, principalmente indicata per il trattamento della nausea e del vomito di varia origine, è disponibile in Italia da molti anni ed è ampiamente utilizzata.

È nota da tempo la possibile insorgenza di reazioni avverse extrapiramidali durante la terapia con il farmaco, generalmente di tipo distonico, tra cui spasmi dei muscoli extraoculari con crisi oculogire. Esse risultano più frequenti nei bambini, soprattutto con dosaggi superiori a 0,5 mg/kg/die, compaiono di norma nei primi giorni di trattamento e si risolvono entro 24 ore dall'interruzione del farmaco.¹⁻⁷

A causa di tali reazioni, nel 2004 il Ministero della salute ha deciso di controindicare l'uso della metoclopramide nei bambini di età inferiore ai 16 anni.⁸

PERCHÉ ACCADE

Il meccanismo d'azione della metoclopramide è complesso essendo un antagonista competitivo dei recettori periferici e centrali della dopamina (soprattutto di quelli localizzati nella Chemoreceptor Trigger Zone) e dei recettori 5-HT₃ della serotonina, oltre che un agonista specifico dei recettori 5-HT₄, implicati nella stimolazione dei neuroni enterici di tipo colinergico.

Le reazioni distoniche acute sono state correlate a un

aumento del rilascio di dopamina e alla ipersensibilità recettoriale conseguenti alla diminuzione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco.⁹

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nella Rete nazionale di farmacovigilanza (anni 2001-2009) e nel database del GIF (Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza, prima del 2001) sono presenti 17 reazioni relative a disturbi della visione insorte durante trattamento con metoclopramide: diplopia (4 casi), visione offuscata (3 casi), crisi oculogira (3 casi), scotoma scintillante (2 casi), compromissione della visione (2 casi), disturbo del movimento oculare (1 caso), spasmo del muscolo ciliare (1 caso), strabismo (1 caso).

Tutte queste reazioni rappresentano o si accompagnano a disturbi di natura extrapiramidale, tra cui opistotono, distonia, trisma. Fanno eccezione tre segnalazioni di offuscamento della visione in cui il disturbo è l'unico sintomo, alla cui comparsa (in 2 casi) possono aver contribuito altri farmaci per i quali tale reazione è nota (nei casi specifici butilscolopamina e tramadolo).

In un caso era presente un *rechallenge* positivo, cioè la ricomparsa del disturbo dopo la ripresa della somministrazione del farmaco.

Le segnalazioni si riferiscono a 15 pazienti, 4 dei quali di età inferiore a 16 anni. Tutte le reazioni sono insorte entro breve tempo dall'inizio del trattamento (da un minimo di 20 minuti a 2 giorni) e sono rapidamente scomparse o migliorate alla sospensione del farmaco; in 3 pazienti è stato necessario somministrare benzodiazepine. Il dosaggio negli adulti era corretto rispetto alle indicazioni registrate, mentre non è possibile ipotizzare un sovradosaggio nei pazienti di età pediatrica non essendo disponibile il relativo peso corporeo.

Le segnalazioni si riferiscono a 15 pazienti, 4 dei quali di età inferiore a 16 anni. Tutte le reazioni sono insorte entro breve tempo dall'inizio del trattamento (da un minimo di 20 minuti a 2 giorni) e sono rapidamente scomparse o migliorate alla sospensione del farmaco; in 3 pazienti è stato necessario somministrare benzodiazepine. Il dosaggio negli adulti era corretto rispetto alle indicazioni registrate, mentre non è possibile ipotizzare un sovradosaggio nei pazienti di età pediatrica non essendo disponibile il relativo peso corporeo.

COME COMPORTARSI

Sebbene i disturbi della visione da metoclopramide di natura extrapiramidale siano noti e rari, è opportuno porre attenzione alla loro insorgenza, in considerazione dell'ampio utilizzo del farmaco che viene fatto nella pratica clinica. Una diagnosi corretta e tempestiva di queste reazioni, che si manifestano entro breve tempo dall'assunzione, può consentire una rapida risoluzione dei sintomi, che in genere scompaiono alla sospensione della terapia.

Alfredo Cocci e Olivia Leoni

Centro di farmacovigilanza, Regione Lombardia

Farmaco e reazione avversa

La metoclopramide, principalmente indicata per il trattamento della nausea e del vomito di varia origine, è disponibile in Italia da molti anni. Il farmaco è un antagonista competitivo dei recettori dopaminergici periferici e centrali e dei recettori 5-HT₃ della serotonina, oltre che un agonista specifico dei recettori 5-HT₄. È nota la possibile insorgenza di reazioni extrapiramidali durante la terapia con metoclopramide, generalmente di tipo distonico, tra cui spasmi dei muscoli extraoculari con crisi oculogire.

BIBLIOGRAFIA

1. Casteels-Van Daele M, Jaeken J, et al. Dystonic reactions in children caused by metoclopramide. *Arch Dis Child* 1970;45:130-3.
2. Wandless I, Evans J, et al. Fever associated with metoclopramide-induced dystonia. *Lancet* 1980;1:1255-6.
3. Low L, Goel K. Metoclopramide poisoning in children. *Arch Dis Child* 1980;55:310-2.
4. Edwards M, Koo M, et al. Oculogyric crisis after metoclopramide therapy. *Optom Vis Sci* 1989;66:179-80.
5. Lifshitz M, Gavrilov V, et al. Adverse reactions to metoclopramide in young children: a 6-year retrospective study and review of the literature. *J Pharm Technol* 2002;18:125-7.
6. Hibbs A, Scott A, et al. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics* 2006;118:746-52.
7. Lou E, Abou-Zeid N. A case of metoclopramide-induced oculogyric crisis in a 16-year-old girl with cystic fibrosis. *South Med J* 2006;99:1290-1.
8. Nota informativa importante del Ministero della salute, marzo 2004: "Nuove informazioni sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti metoclopramide".
9. Davies D. Textbook of adverse drug reactions. *Oxford University Press*, 1985.

Pregabalin, gabapentin ed epatite

COME SI È SCOPERTO

Le epatiti gravi da farmaci sono eventi rari (l'incidenza riportata è compresa tra 1/10.000 e 1/100.000 pazienti),¹ ma potenzialmente fatali. Data la gravità dell'evento, peraltro difficile da prevedere, l'epatotossicità iatrogena è una delle cause principali del ritiro dal commercio. Il danno epatico indotto da farmaci si manifesta principalmente con epatite cronica, steatoepatite, colestasi cronica o venopatia occlusiva. In letteratura sono descritti diversi casi di epatite da paracetamolo, antibiotici, antinfiammatori non steroidei, statine, isoniazide e prodotti a base di erbe. Relativamente a gabapentin e pregabalin sono descritti casi di epatite acuta associati al trattamento con gabapentin.²⁻⁴ Inoltre, sia pregabalin sia gabapentin sono stati associati ad altri tipi di danno epatico.⁵⁻⁸

Da un'attenta analisi della letteratura è emerso che i più comuni eventi avversi riportati durante la terapia con pregabalin sono stati capogiri, sonnolenza e atassia,⁹ mentre quelli con gabapentin sono stati sonnolenza, vertigini, atassia e affaticamento.

PERCHÉ ACCADE

Il meccanismo patogenetico del danno epatico da pregabalin e gabapentin non è stato chiarito. Generalmente il danno epatico è di natura idiosincrasica. Altri possibili meccanismi comprendono reazioni immunomediate o la necrosi epatocel-

lulare, causata direttamente dal farmaco o dai suoi metaboliti tossici. La diagnosi di danno epatico farmacologico può essere difficile e richiede l'esclusione di altre possibili cause.

CHE COSA SUCCEDDE IN ITALIA

Nel primo semestre 2009 è stata inserita in rete una sola segnalazione di epatite acuta associata all'utilizzo di pregabalin e una associata all'utilizzo di gabapentin.

COME COMPORTARSI

La gestione del danno epatico farmacologico prevede un trattamento sintomatico e l'invio del paziente presso un'unità operativa di trapianto di fegato in caso di insufficienza epatica acuta. Prima di cominciare un trattamento con pregabalin e gabapentin andrebbero valutati i valori di AST e ALT per avere valori basali da confrontare con quelli ottenuti nei test successivi.

Farmaco e reazione avversa

Pregabalin e gabapentin sono analoghi dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore cerebrale con funzione inibitoria. Tali farmaci si legano alla subunità alfa2-delta dei canali del calcio voltaggio-dipendenti del sistema nervoso centrale riducendo la depolarizzazione indotta dall'entrata del calcio nelle cellule con conseguente modulazione nel rilascio di neurotrasmettitori quali glutammato, noradrenalina e sostanza P.¹⁰

Pregabalin e gabapentin sono farmaci indicati per il trattamento del dolore neuropatico e dell'epilessia; pregabalin è anche indicato per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzata negli adulti.

Oltre alla tossicità a livello centrale (sonnolenza, vertigini e capogiri) tali farmaci sono stati associati anche a tossicità epatica. Nei riassunti delle caratteristiche dei medicinali il danno epatico è descritto come alterazione dei valori di AST e ALT in corso di trattamento con pregabalin, mentre per il gabapentin il danno epatico viene descritto come alterazione dei test di funzionalità epatica. In letteratura non vengono riportati casi di epatite acuta relativi al trattamento con gabapentin, tuttavia due case report descrivono due episodi di epatite in pazienti trattati con pregabalin. Un'analisi della letteratura ha, inoltre, evidenziato altre manifestazioni cliniche di danno epatico associate al trattamento con gabapentin e pregabalin.⁵⁻⁸ Per esempio, è stato riportato un caso di un paziente affetto da neuropatia diabetica che ha sviluppato ittero colestatico 2 settimane dopo l'inizio della terapia con gabapentin 300 mg; la sintomatologia e i test di funzionalità epatica sono tornati nella norma in seguito alla sospensione del farmaco.⁵

Le due segnalazioni di epatite indotta da pregabalin e gabapentin presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza non sono sostenute da una sufficiente letteratura scientifica a riguardo. Pertanto è opportuno continuare a monitorare tali eventi al fine di migliorare le conoscenze circa il rischio epatotossico di pregabalin e gabapentin e perfezionare la valutazione del nesso di causalità farmaco/epatite.

Annalisa Capuano
Centro di farmacovigilanza,
Regione Campania

BIBLIOGRAFIA

- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.
- Bureau C, Poirson H, et al. Gabapentin-induced acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1169-70.
- Lasso-de-la-Vega M, Zapater P, et al. Gabapentin-associated hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3460-2.
- Hauben M, Lasso-de-la-Vega, et al. Gabapentin as a probable cause of hepatotoxicity and eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2156-7.
- Richardson C, Williams D, et al. Gabapentin induced cholestasis. *Brit Med J* 2002;325:635.
- Crespo Pérez L, Moreira Vicente V, et al. Cholestasis associated with pregabalin treatment. *Med Clin* 2008;130:157-8.
- Einarsdottir S, Björnsson E. Pregabalin as a probable cause of acute liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1049.
- Orive Calzada A, Alvarez Rubio M, et al. Jaundice induced by treatment with pregabalin. *Med Clin* 2008;131:398.
- Beydoun A, Uthman B, et al. Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475-80.
- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45:13-8.

Le reazioni da vaccino anti H1N1

Nel mese di ottobre è iniziata in Italia la vaccinazione contro l'influenza da virus A/H1N1 con il vaccino adiuvato Focetria®. L'Agenzia Italiana del Farmaco aveva predisposto alcuni mesi fa un Piano nazionale di farmacovigilanza in corso di pandemia per il monitoraggio degli eventi avversi a vaccini pandemici e ai farmaci antivirali.

Uno dei punti principali riguardava la segnalazione spontanea con l'obiettivo di facilitarla, semplificando le modalità di notifica, la predisposizione di una scheda *ad hoc*, il richiamo dell'attenzione su alcuni eventi di particolare interesse (AESI, Adverse Event of Special Interest) e poi, una volta iniziata la vaccinazione, l'analisi dei segnali in collaborazione con i centri regionali di farmacovigilanza e la pubblicazione di *report* periodici relativi all'analisi dei dati ricevuti.

Presupposto per la realizzazione del piano è stata una stretta collaborazione tra i settori della prevenzione e della farmacovigilanza a tutti i livelli, centrale, regionale e locale. È stato inoltre attribuito al CNESPS (Centro nazionale di epidemiologia sorveglianza e promozione della salute) dell'Istituto superiore di sanità il monitoraggio delle attività di vaccinazione tramite l'acquisizione di dati forniti dalle regioni secondo modalità concordate, ciò ha consentito anche di disporre settimanalmente del numero dei soggetti esposti al vaccino. Dall'inizio della campagna vaccinale al 6 dicembre risultano somministrate 669.823 dosi di vaccino di cui 19.688 in gestanti al secondo o terzo trimestre di gravidanza; nello stesso periodo sono state inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza 731 segnalazioni di sospette reazioni avverse a Focetria® (vedi grafico).

Le segnalazioni ricevute, delle quali l'AIFA pubblica settimanalmente un aggiornamento sul proprio sito web (www.agenziafarmaco.it), si riferiscono essenzialmente a casi non gravi (85,1%), seguono i casi per i quali non è stata definita la gravità (7,5%), i casi gravi (7,1%) e infine due decessi (0,3%) per i quali non è stato dimostrato il nesso causale.

Nell'85% dei casi le segnalazioni riguardano soggetti tra i 18 e i 64 anni, nel 7,9% bambini tra i 2 e gli 11 anni, nel 4,7%

adolescenti, nell'1,4% bambini sotto i 2 anni, nell'1,6% soggetti >65 anni. Oltre la metà delle reazioni segnalate (51,6%) era riferita alla classe delle patologie sistemiche (per esempio febbre) e alle condizioni relative alla via di somministrazione (reazioni locali). Seguono le patologie del sistema nervoso (36,6% del totale): cefalea (141 casi), parestesie (49) capogiri (13) e tremore (11). Al terzo posto ci sono le reazioni del sistema muscolo-scheletrico, con dolori articolari e muscolari (19,4% del totale). Diciassette segnalazioni di reazioni avverse, di cui 6 gravi, sono riferite a gestanti. I casi

gravi includono un caso di aborto alla 22° settimana di gestazione e tre casi di morte intrauterina, tali eventi possono manifestarsi naturalmente nel corso della gravidanza e numericamente sono molto al di sotto della frequenza attesa.

In merito agli eventi di interesse (AESI: neuriti, convulsioni, anafilassi, encefaliti, vasculiti, sindrome di

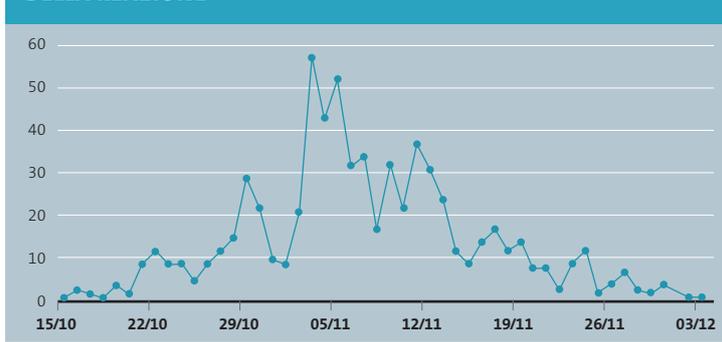
Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti e fallimenti vaccinali) non risulta segnalato in Italia alcun caso di sindrome di Guillain Barré, di patologia demielinizzante e di paralisi di Bell, mentre sono stati riportati 1 caso di vasculite e 2 neuriti non gravi, 4 casi di convulsioni (di cui uno febbrile) e 2 di epilessia in soggetti con anamnesi positiva per tali patologie. Infine sono stati segnalati 2 casi di encefalite con documentazione incompleta in corso di valutazione.

Per quanto riguarda le anafilassi sono stati segnalati alcuni casi di reazioni allergiche gravi con manifestazione di segni e sintomi differenti, che raramente rientrano completamente nella definizione di caso come stabilito dalla Brighton Collaboration.

In conclusione il profilo delle reazioni avverse è molto simile alla tipologia di reazioni osservate con altri vaccini antinfluenzali stagionali, il monitoraggio delle segnalazioni è sottoposto a continua e attenta valutazione e i dati nazionali valutati fino al 6 dicembre non hanno evidenziato rilevanti segnali di allerta.

Carmela Santuccio
AIFA

NUMERO DI SEGNALAZIONI PER DATA DI INSORGENZA DELLA REAZIONE



REAZIONI bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 3 - numero 15 - dicembre 2009

Direttore responsabile: Mauro Venegoni

Comitato di redazione

Pietro Dri, Fernanda Ferrazzin, Pietro Folino, Immacolata Pagano, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino

Segreteria di redazione: Chiara Acquani

Hanno contribuito a questo numero:

Annalisa Capuano, Alfredo Cocci, Olivia Leoni, Nunzio Guido Mangano, Stefania Scotto

Editore: Agenzia Italiana del Farmaco

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa.

Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 Roma.

La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito www.agenziafarmaco.it.

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti di *Reazioni* sono consentite fatti salvi la citazione della fonte e il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati.

Registrazione al Tribunale di Roma n. 132 del 27/03/2008

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati da Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, via Ravenna 34, 00161 Roma.